

⑨ 日本国特許庁 (J P)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 平3-86867

⑬ Int. Cl. 3

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)4月11日

C 07 D 233/90  
239/06  
243/04  
245/02

A

8412-4C  
6529-4C  
8412-4C  
8412-4C

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全9頁)

⑮ 発明の名称 含窒素複素環化合物

⑯ 特 願 平2-168795

⑰ 出 願 平2(1990)6月26日

優先権主張 ⑱ 平1(1989)6月26日 ⑲ 日本(J P) ⑳ 特 願 平1-163482

⑳ 発 明 者 松 村 興 一 大阪府茨木市寺田町12番9号  
㉑ 発 明 者 真 野 光 彦 兵庫県川西市鶯が丘18番地の11  
㉒ 発 明 者 西 村 立 雄 大阪府豊中市宮山町4丁目16番5号  
㉓ 発 明 者 杉 山 良 雄 兵庫県高砂市伊保3丁目18番3号  
㉔ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号  
㉕ 代 理 人 弁理士 青 山 篠 外1名

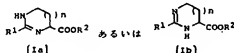
明 細 書

1. 発明の名称

含窒素複素環化合物

2. 特許請求の範囲

(1)一般式 I



(式中、R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル基、アリール基、アラルキル基または複素環基を表わし、R<sup>2</sup>は水素またはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル基を表わし、nは0~3の整数を表わす。ただし、nが1でR<sup>1</sup>が水素またはメチルのとき、R<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル基を表わす。)で示される含窒素複素環化合物またはその塩。

(2)光学活性体である請求項(1)の化合物またはその塩。

(3)S-活性体である請求項(2)の化合物またはその塩。

(4)R-活性体である請求項(2)の化合物またはその塩。

はその塩。

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

本発明は医薬、農薬あるいは液晶などの有機エレクトロニクス材料等の合成中間体として有用な新規含窒素複素環化合物および該化合物の光学活性体に関する。

<従来の技術>

エクトイン(1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸または3,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸)が促進剤調節作用を有することはトレバー(TREVER)[ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・バイオケミストリー(Eur. J. Biochem.), 149, 135(1985)]あるいは高野[日本発酵学会大会プログラム, p193(1988)]によって報告されているが、合成法に關しては、未だ報告されていない。一方、1,4,5,6-テトラヒドロ-4-ピリミジンカルボン酸は、ホルムアミジン酢酸塩とDL-2,4-

ジアミノ酸と希エタノール中で反応させることにより合成する方法がブラウン(BROWN)[ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー(J. Chem. Soc.), 1962, 4039]により報告されている。

しかしながら、上記文献には本願発明の化合物は含まれていない。更に、光学活性体の合成についての知見は未だ知られていない。

〈発明が解決しようとする課題〉

本発明は、エクトインに近縁な医薬、農薬あるいは液晶などの有機エレクトロニクス材料等の合成中間体として有用な新規含窒素複素環化合物および該化合物の光学活性体を提供することである。

〈課題を解決するための手段〉

本発明は、一般式 I



(式中、R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル基、アリール基、アラルキル基または複素環基を表わし、

は所望により、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル)、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロピキシ、プロパルギルオキシ)、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素またはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル基を表す)の1つ以上の基で置換されていてもよい。アラルキル基としては、アリール部分が上記のようなアリール基、アルキル部分がC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のものが挙げられる。R<sup>1</sup>で表わされる複素環基としては、窒素、酸素、硫黄から選ばれる1個または2個の異項原子を有する5または6員の飽和または不飽和複素環基、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラン、ピリミジン、ピリダジン、ピラチンおよびこれらの水素付加体から選ばれる複素環の基が挙げられ、これらの基は所望により、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、

R<sup>1</sup>は水素またはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル基を表わし、nは0~3の整数を表わす。ただし、nが1でR<sup>1</sup>が水素またはメチルのとき、R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル基を表わす。)で示される含窒素複素環化合物またはその塩を提供するものである。一般式 I の化合物は共鳴構造を有しており、IaあるいはIbの構造式で表わすことができる。本明細書では、以下、便宜上Iaの構造式を用いるが、当然Ibの構造式もを含む。

化合物 I におけるR<sup>1</sup>で表わされるC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル基は直鎖状、分枝状いずれのものでよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、オクタデシルが挙げられ、所望により、これらはハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよい(例、ハロメチル、ヒドロキシメチル)。また、アリール基としてはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアリール基、例えば、フェニル、ナフチル、ピフェニルが挙げられ、これら

ヘキシル)、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロピオキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ)、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ)、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアリール基(例、フェニル、トリル、キシリル、トリメチルフェニル)、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、メルカプト、ハロゲン(例、塩素、臭素、ヨウ素)、COOR<sup>2</sup>(R<sup>2</sup>は水素またはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル基)、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、各々、水素またはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル基を表わす)の1つ以上の基で置換されていてもよい。

R<sup>1</sup>で表わされるC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル基としては、直鎖または分枝状いずれのものでよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルが挙げられる。

nは、好ましくは、0~2である。

化合物 I はその塩に塩基性の窒素原子を有し、

塩酸、硫酸、臭化水素酸などの無機酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸と塩を形成する。また、化合物Ⅰにおいて、R'が水素の場合、ナトリウムやカリウムのごときアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムのごときアルカリ土類金属との塩やアンモニウム塩等を形成する。これらも本発明に包含される。

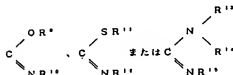
また、化合物Ⅰは環の4位に不斉中心を有し、光学活性体として存在しうる。本発明は、分割された光学活性体、それらの混合物を含め、いずれの光学活性体も包含する。

本発明の化合物Ⅰは一般式Ⅱ



〔Ⅱ〕

(式中、R'は上記R'と同義を要し、XはC≡N、

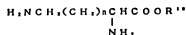


プロピオンイミダート、エチル プロピオンイミダート、メチル ヘキサニイミダート、メチル ノナデカニイミダート、メチル ビリジニカルボキシイミダートなどのイミド酸エステル類またはプロピオンアミジン、ヘキサニアミジン、ノナデカニアミジンなどのアミジン類またはその塩が挙げられる。上記イミド酸エステル類およびアミジン類はニトリル化合物、オルトエステル化合物、アミド化合物あるいはイミド酸エステル類から公知の方法で容易に誘導することができ、誘導した化合物を単離することなく反応に用いることもできる。

一般式Ⅲで示される化合物としては、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、オルニチンなどのアミノ酸類、2,3-ジアミノプロピオン酸エチル、2,4-ジアミノ酪酸メチル、2,4-ジアミノ酪酸ブチル、オルニチンメチルエステル、オルニチンエチルエステルなどのアミノ酸エステル類またはその塩が挙げられる。

一般式ⅡおよびⅢの塩としては塩酸、硫酸、臭

化を要し、R\*およびR'はそれぞれC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル基を要し、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R'およびR<sup>13</sup>はそれぞれ水素またはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル基を要する)で示される化合物またはこれらの塩を一般式Ⅲ



〔Ⅲ〕

(式中、R<sup>10</sup>は水素またはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル基を要し、nは上記と同義を要する)で示される化合物またはその塩を直接反応させるか、溶媒中または塩基の存在下に溶媒中で反応させることにより製造することができる。

上記C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>のアルキル基としては、直鎖または分枝状のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルが挙げられる。

一般式Ⅱで示される化合物としては、プロピオニトリル、ブチロニトリル、ヘキサニトリル、ノナデカニトリルなどのニトリル類、メチル

化水素酸などの無機酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸の塩を用いることができる。

溶媒としては、水、メタノール、エタノールなどのアルコール類、酢酸、プロピオン酸などの有機酸類を単独あるいは混合して用いることができる。また、塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの無機塩基、トリエチルアミンなどの有機塩基を用いることができ、それらの使用量は一般式ⅡおよびⅢの塩を中和する量で十分である。反応温度は-50~250℃、好ましくは0~150℃である。

本発明の化合物Ⅰの光学活性体は、一般式Ⅱで示される化合物またはその塩の光学活性体を用い、必要量の塩基の存在下に0~100℃で反応させることにより製造することができる。

一般式Ⅱで示される化合物またはその塩は一般式Ⅲで示される化合物またはその塩に対して通常

## 特開平3-86867(4)

1~100当量を用いて行われるが、大過剰を用いてもさしつかえない。生成物はカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法によって分離、精製することができる。

## 〈実施例〉

以下、本発明を実施例により、さらに詳しく説明する。

## 実施例1

2-エチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-4-ピリミジンカルボン酸

メタノール30mlに、メチル プロピオンイミデート塩酸塩2.47gおよび2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩1.91gを加え、かきまぜながら室温で1N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液4.0mlを加え、8時間加熱還流した。反応液を濃縮した後、少量の水に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(メルク社製シリカゲルNr. 7735 60g、95%含水アセトン溶媒)に付した後、95%含水アセトン500ml、80%含水アセトン500ml、75%含水アセトン500

mlおよび70%含水アセトン500mlを用いて溶出した。該当分画を減圧下で濃縮した後アセトン150mlを加え粉末化、ろ取した。エーテルで洗浄後、乾燥し無色粉末として表記化合物1.41gを得た。収率90%。

元素分析値:  $C_7H_{12}N_2O_4 \cdot 0.4H_2O$ として、  
計算値(%): C, 53.58; H, 8.22;

N, 17.85

実測値(%): C, 53.42; H, 8.16;

N, 17.70

IRスペクトル(KBr):  $cm^{-1}$ : 1650, 1600, 1460, 1440, 1395, 1305, 1200, 1135, 1055

NMRスペクトル( $D_2O$ , 内部標準3-(トリメチルシリル)プロピオン酸-2,2,3,3-d, ナトリウム塩(TMSPA)):  $\delta$ : 1.25(3H, t, J=7Hz), 2.13(2H, q, J=6Hz), 2.55(2H, q, J=7Hz), 3.07-3.67(2H, s), 4.08(1H, t, J=6Hz)

## 実施例2

実測値(%): C, 64.55; H, 10.25;

N, 11.39

IRスペクトル(KBr):  $cm^{-1}$ : 1640, 1610, 1460, 1440, 1395, 1305

NMRスペクトル( $D_2O$ , TMSPA):  $\delta$ : 0.96(3H, t, J=6Hz), 1.2-2.1(2H, s), 2.34(2H, q, J=6Hz), 2.77(2H, t, J=7Hz), 3.6-4.0(2H, s), 4.47(1H, t, J=6Hz)

## 実施例3

1,4,5,6-テトラヒドロ-2-オクタデシル-4-ピリミジンカルボン酸

メタノール30mlに、メチル ノナデシルイミデート塩酸塩3.48gおよび2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩1.91gを加え、かきまぜながら室温で1N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液3.0mlを加え、16時間加熱還流した。反応液を濃縮した後、混合溶媒(メタノール:塩化メチレン=1:1)に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(メルク社製シリカゲルNr. 7735 120g、

1,4,5,6-テトラヒドロ-2-オクタデシル-4-ピリミジンカルボン酸

メタノール30mlに、メチル ノニルイミデート塩酸塩4.15gおよび2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩3.82gを加え、かきまぜながら室温で1N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液6.0mlを加え、16時間加熱還流した。反応液を濃縮した後、少量の水に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(メルク社製シリカゲルNr. 7735 120g、95%含水アセトン溶媒)に付した後、95%含水アセトン1000ml、90%含水アセトン500ml、85%含水アセトン500ml、および80%含水アセトン500mlを用いて溶出した。該当分画を減圧下で濃縮した後アセトン100mlを加え粉末化、上層を捨て再びアセトン100mlを加えてろ取乾燥し、無色粉末として表記化合物2.59gを得た。収率53%。

元素分析値:  $C_{25}H_{48}N_2O_4 \cdot 0.4H_2O$ として、  
計算値(%): C, 64.77; H, 10.37;

N, 11.62

メタノール:塩化メチレン=1:3の混合溶液)に付した後、メタノール:塩化メチレン=1:3の混合溶液1000ml、次いでメタノール:塩化メチレン=1:1の混合溶液1000mlを用いて溶出した。該当分面を減圧下で濃縮した後アセトン1000mlを加え粉末化、ろ取した。アセトン、メタノール及び水で洗浄した後、乾燥し無色粉末として表記化合物2.12gを得た。収率56%。

元素分析値:  $C_{10}H_{11}N_2O_2 \cdot 0.3H_2O$ として、  
計算値(%): C, 71.57; H, 11.64;

N, 7.26

実測値(%): C, 71.44; H, 11.91;

N, 7.12

IRスペクトル(KBr)  $cm^{-1}$ : 1655, 1620,  
1465, 1375, 1295

NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>):  $CD_3OD=1:1$ ,  
TMS)  $\delta$ : 0.89(3H, t, J=6Hz), 1.1-  
1.9(32H, m), 2.12(2H, q; J=6Hz),  
2.45(2H, t, J=7Hz), 3.2-3.6(2H,  
s), 3.92(1H, t, J=6Hz)

#### 4-ビリミジンカルボン酸

メチル フェニルアセトイミダート塩酸塩、2,  
4-ジアミノ酚酸二塩酸塩及び1N-ナトリウム  
メトキシド/メタノール溶液を用いて、実施例2  
と同様にして表記化合物を無色結晶として得た。  
収率82%。融点300℃以上。

元素分析値:  $C_{10}H_{11}N_2O_2 \cdot 0.4H_2O$ として、  
計算値(%): C, 63.92; H, 6.62;

N, 12.42

実測値(%): C, 64.18; H, 6.40;

N, 12.33

IRスペクトル(KBr)  $cm^{-1}$ : 1650, 1625,  
1495, 1435, 1380, 1310, 1295,  
1180, 1135, 1065

NMRスペクトル(D<sub>2</sub>O, TMS)  $\delta$ :  
2.34(2H, q, J=6Hz), 3.4-4.0(2H,  
m), 4.31(2H, s), 4.49(1H, t, J=6Hz),  
8.17(5H, s)

#### 実施例6

1,4,5,6-テトラヒドロ-2-(2-ビリジ

#### 実施例4

1,4,5,6-テトラヒドロ-2-フェニル-  
4-ビリミジンカルボン酸

メチル ペンズイミダート塩酸塩、2,4-ジ  
アミノ酚酸二塩酸塩及び1N-ナトリウムメトキ  
シド/メタノール溶液を用いて、実施例2と同様  
にして表記化合物を得た。収率99%。

元素分析値:  $C_{10}H_{11}N_2O_2 \cdot 0.4H_2O$ として、  
計算値(%): C, 66.46; H, 6.30;

N, 13.66

実測値(%): C, 66.21; H, 6.45;

N, 13.39

IRスペクトル(KBr)  $cm^{-1}$ : 1630, 1605,  
1490, 1440, 1395, 1305, 1205  
NMRスペクトル(D<sub>2</sub>O, TMS)  $\delta$ :  
2.26(2H, q, J=6Hz), 3.25-3.80  
(2H, m), 4.28(1H, t, J=6Hz), 7.4-  
7.9(5H, s)

#### 実施例5

2-ベンジル-1,4,5,6-テトラヒドロ

ル)-4-ビリミジンカルボン酸

メタノール30mlに、メチル 2-ビリジンカ  
ルボキシイミダート2.72gおよび2,4-ジア  
ミノ酚酸二塩酸塩3.82gを加え、かきまぜなが  
ら室温で1N-ナトリウムメトキシド/メタノー  
ル溶液40mlを加え、室温で48時間かきまぜた。  
反応液を濃縮した後、少量の水に溶解し、シリカ  
ゲルクロマトグラフィー(メルク社製シリカゲル  
Nr. 7735 120g, 95%含水アセトン/溶媒)  
に付した後、95%、90%、85%、80%、  
75%及び70%の含水アセトン各500mlを用  
いて溶出した。該当分面を減圧下で濃縮した後ア  
セトン1000mlを加え粉末化、上層を捨て再びア  
セトン1000mlを加えてろ取乾燥し、無色粉末と  
して表記化合物3.15gを得た。収率84%。融  
点: 262-264℃。

元素分析値:  $C_{10}H_{11}N_2O_2 \cdot 0.2H_2O$ として、  
計算値(%): C, 57.52; H, 5.50;

N, 20.12

実測値(%): C, 57.37; H, 5.62;

N. 19.85

IRスペクトル(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1660, 1620, 1590, 1460, 1430, 1380, 1310, 1200

NMRスペクトル( $\text{D}_2\text{O}$ , TMSA)  $\delta$ :  
2.31 (2H, q,  $J=6\text{ Hz}$ ), 3.35-3.95 (2H, m), 4.38 (1H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 7.64-8.84 (4H, s)

#### 実施例7

(+)-4,5,6,7-テトラヒドロ-2-メチル-1H-1,3-ジアゼピン-4-カルボン酸  
メタノール60gに、メチル アセトイミダート塩酸塩4.38gおよびL-オルニチン塩酸塩3.37gを加え、水冷で攪拌し、かきまぜながら1N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液60gを滴下した。水冷で10分間、室温で48時間かきまぜた。反応液を濃縮した後、少量の水に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(メルク社製シリカゲルNr. 7735 120g, 95%含水アセトン溶媒)に付した後、95%、85%、

ノール)

#### 実施例8

2-クロロメチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-4-ビリミジンカルボン酸  
メタノール30gに、エチル 2-クロロアセトイミダート塩酸塩1.90gおよび2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩1.91gを混合し、かきまぜながら室温で2N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液11gを加え、室温で24時間かきまぜた。不溶物をろ去し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、80%アセトンで溶出した。溶出液を減圧下に濃縮後凍結乾燥した。残留物にエタノール20gを加えて1時間加熱蒸流後アセトン80gで希釈した。沈殿をろ取り、メタノール-エーテルから再結晶して無色粉末1.025gを得た。収率58%。

元素分析値:  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$  として、  
計算値(%): C, 40.81; H, 5.14;

N, 15.86

実測値(%): C, 40.94; H, 5.19;

#### 特開平3-86867(6)

80%及び75%含水アセトン各500g及び70%の含水アセトン1000gを用いて溶出した。該当分画を減圧下に濃縮した後、再び同様のシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。該当分画を減圧下に濃縮し、アセトン100gを加え粉末化、上層を捨て再びアセトン100gを加えてろ取乾燥し、無色粉末として希釈化合物0.46gを得た。収率15%。

元素分析値:  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$  として、  
計算値(%): C, 52.61; H, 7.82;

N, 17.52

実測値(%): C, 52.33; H, 8.06;

N, 17.50

IRスペクトル(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1620, 1460, 1425, 1380, 1345, 1325, 1260, 1120

NMRスペクトル( $\text{D}_2\text{O}$ , TMSA)  $\delta$ : 1.3-2.6 (4H, s), 2.25 (3H, s), 3.20-3.85 (2H, s), 4.39 (1H, t,  $J=6\text{ Hz}$ )  
比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} = 84.7$  (C=1.0, メタ

N, 15.62

NMRスペクトル( $\text{D}_2\text{O}$ , TMSA)  $\delta$ :

2.16 (2H, q,  $J=6\text{ Hz}$ ), 3.15-3.74 (2H, m), 4.12 (1H, t,  $J=5\text{ Hz}$ ), 4.48 (2H, s)

#### 実施例9

2-ヒドロキシメチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-4-ビリミジンカルボン酸

エチル 2-クロロアセトイミダート塩酸塩3.16g、2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩1.91g、無水酢酸ナトリウム4.1gおよび酢酸50gを混合し、120℃で20時間かきまぜた。不溶物をろ去し、減圧下に濃縮乾固した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、アセトン-メタノールで溶出した。溶出液を減圧下に濃縮乾固し、残留物を90%エタノール-エーテルから再結晶して無色針状品0.75gを得た。収率47%。

元素分析値:  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$  として、  
計算値(%): C, 45.57; H, 6.37;

N. 1.7.71

実測値(%): C, 45.42; H, 6.48;

N. 1.7.54

NMRスペクトル(D<sub>2</sub>O, TMS,  $\delta$ ):

2.17(2H, q, J = 6 Hz), 3.10-3.70  
(2H, s), 4.12(1H, t, J = 5 Hz), 4.47  
(2H, s)

## 実施例 10

2-(4-クロロフェニル)-1,4,5,6-テ  
トラヒドロ-4-ピリミジンカルボン酸  
エチル 4-クロロベンズイミダート塩酸塩  
1.10g、2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩

0.955g、2N-ナトリウムメトキシド/メタ  
ノール溶液 7.5ml およびメタノール 30ml を実  
施例 8 と同様に処理し、カラムクロマトグラフィー  
に付した。得られた溶出液を濃縮後アンパー  
ライト IR-120B(H<sup>+</sup>)のカラムに吸着させ、  
水で洗浄した。1Nアンモニア水で溶出し、減圧  
下に濃縮した。残渣を凍結乾燥し、得られた粉末  
をメタノール-エーテルから再結晶して無色粉末

ライト IR-120B(H<sup>+</sup>)のカラムに吸着させ  
た。水洗後 1Nアンモニア水で溶出し、減圧下に  
濃縮した。残渣を凍結乾燥し、得られた粉末をメ  
タノール-エーテルから再結晶して無色粉末  
0.273gを得た。収率 25%。

元素分析値: C, 11.11; H, 1.04; N, 9.14; O, 1.04 として、  
計算値(%): C, 59.51; H, 5.54;

N. 1.2.62

実測値(%): C, 59.54; H, 5.40;

N. 1.2.62

NMRスペクトル(CD<sub>3</sub>OD, TMS,  $\delta$ ):

2.23(2H, q-like), 3.53(2H, t-like),  
4.10(1H, t, J = 5 Hz), 6.93(2H, d, J  
= 9 Hz), 7.62(2H, d, J = 9 Hz)

2)エチル 4-ヒドロキシベンズイミダート  
塩酸塩 1.01g、2,4-ジアミノ酪酸 0.955  
g、無水酢酸ナトリウム 1.23g および酢酸 5.0  
ml を混合し、120℃で 20 時間かきまぜた。減  
圧下に濃縮し、メタノールを加え不溶物をろ去し  
た。減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマト

0.601gを得た。収率 47%。

元素分析値: C, 11.11; H, 1.04; N, 9.14; O, 1.04 として、  
計算値(%): C, 51.47; H, 5.10;

N. 1.0.91

実測値(%): C, 51.26; H, 4.76;

N. 1.0.61

NMRスペクトル[(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, TMS,  $\delta$ ):

1.83-2.16(2H, br m), 3.25-3.50  
(2H, br m), 3.79(1H, t, J = 5 Hz),  
7.62(2H, d, J = 9 Hz), 7.79(2H, d, J  
= 9 Hz)

## 実施例 11

2-(4-ヒドロキシフェニル)-1,4,5,6-  
テトラヒドロ-4-ピリミジンカルボン酸

1)エチル 4-ヒドロキシベンズイミダート  
塩酸塩 1.01g、2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩  
0.955g およびメタノール 30ml を混合し、  
2N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液  
7.5ml を加え、室温で 15 時間かきまぜた。減  
圧下に濃縮乾燥後、残留物を水に溶解しアンパー

グラフィーに付した。アセトン-メタノールで溶  
出し、溶出液を減圧下に濃縮乾燥した。メタノ  
ール-エーテルから再結晶して無色粉末 0.132g  
を得た。収率 12%。

## 実施例 12

2-(4-プロパルギルオキシフェニル)-1,  
4,5,6-テトラヒドロ-4-ピリミジンカルボ  
ン酸

4-プロパルギルオキシベンゾニトリル 3.35  
g をエタノール 5 ml およびエーテル 200 ml に溶  
解し、氷冷下塩化水素ガスを通じた。室温で 3 日  
間放置した後、加熱還流下 7 時間かきまぜた。減  
圧下に濃縮し、エタノール-エーテルから再結晶  
してエチル 4-プロパルギルオキシベンズイミ  
ダート塩酸塩の無色結晶 3.73g を得た。

NMRスペクトル[(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, TMS,  $\delta$ ):

1.48(3H, t, J = 7 Hz), 3.66(1H, t, J  
= 2 Hz), 4.63(2H, q, J = 7 Hz), 4.98  
(2H, d, J = 2 Hz), 7.22(2H, d, J = 9 Hz),  
8.18(2H, d, J = 9 Hz), 11.2-12.1

(2H, br)

エチル 4-プロパルギルオキシベンズイミダート塩酸塩 2.40g、2.4-ジアミノ酪酸二塩酸塩 1.91g、2-N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 15g および メタノール 50ml を混合し、50℃で20時間かきまぜた。減圧下に濃縮乾固し、水に溶解後アンバーライト 1R-120B(H<sup>+</sup>)のカラムに吸着させた。水洗後 1Nアンモニア水で溶出し、減圧下に濃縮した。残液を濃縮乾固し、得られた粉末をメタノールに溶解後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。アセトン-メタノールで溶出し、減圧下に濃縮乾固した。メタノール-エーテルから再結晶して無色粉末 0.97g を得た。収率 3.8%。

元素分析値: C, 41.1%; H, 4.0%; N, 10.3%; O, 43.6% として、

計算値(%): C, 63.62; H, 5.59;

N, 10.60

実測値(%): C, 63.91; H, 5.83;

N, 10.24

NMR スペクトル [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, TMS] δ:

#### 実施例 14

2-クロロメチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-4-ビリミジンカルボン酸 エチル エステル塩酸塩

2-クロロメチル-1,4,5,6-テトラヒドロ-4-ビリミジンカルボン酸 1.236g をエタノール 50ml に懸濁し、溶解するまで塩化水素ガスを通じた。密栓して2日間放置後、減圧下に濃縮乾固して褐色粉末 1.585g を得た。収率 9.4%。

元素分析値: C, 41.1%; H, 4.0%; N, 10.3%; O, 43.6% として、

0.25H<sub>2</sub>O として、

計算値(%): C, 39.12; H, 5.95;

N, 11.41

実測値(%): C, 39.21; H, 5.93;

N, 11.30

NMR スペクトル [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, TMS] δ:

1.24 (3H, t, J = 7Hz), 1.90-2.20

(2H, br s), 2.98-3.77 (2H, br s),

4.20 (2H, q, J = 7Hz), 4.40-4.65

#### 特開平3-86867(8)

1.80-2.20 (2H, br), 3.20-3.50

(2H, br), 3.62 (1H, t, J = 2Hz), 3.76

(1H, t, J = 5Hz), 4.91 (2H, d, J = 2Hz),

7.14 (2H, d, J = 9Hz), 7.75 (2H, d, J

= 9Hz), 9.2-10.4 (1H, br)

#### 実施例 13

1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-

ビリミジンカルボン酸 エチル エステル塩酸

塩

1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-

ビリミジンカルボン酸 0.71g をエタノール

50ml に懸濁し、溶解するまで塩化水素ガスを通

じた。密栓して2日間放置し、減圧下に濃縮乾固

した。クロロホルムを加え、不溶物をろ去した。

減圧下に濃縮乾固して褐色固体物を得た(定量的)。

NMR スペクトル (D<sub>2</sub>O, TMS) δ:

1.30 (3H, t, J = 7Hz), 2.24 (2H, q, J

= 6Hz), 2.27 (3H, s), 3.13-3.74

(2H, s), 4.29 (2H, q, J = 7Hz), 4.44

(1H, t-like)

(1H, br s), 4.60 (2H, s), 10.62 (1H,

br s), 11.03 (1H, br s)

#### 実施例 15

1,4,5,6-テトラヒドロ-2-オクタデシ

ル-4-ビリミジンカルボン酸 メチル エステ

ル塩酸塩

1,4,5,6-テトラヒドロ-2-オクタデシ

ル-4-ビリミジンカルボン酸 0.761g をメタ

ノール 20ml に懸濁し、氷冷下塩化水素ガス

を15分間通じた。密栓して2日間放置し、次いで

加熱還流下5時間かきまぜた。不溶物をろ去し、

減圧下に濃縮乾固した。クロロホルムに溶解し、

シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。

クロロホルム-メタノールで溶出し、減圧下に濃

縮乾固して無色粉末 0.57g を得た。収率 6.6%。

元素分析値: C, 41.1%; H, 4.0%; N, 10.3%; O, 43.6% として、

0.25H<sub>2</sub>O として、

計算値(%): C, 64.97; H, 10.99;

N, 6.31

実測値(%): C, 65.02; H, 11.12;



N, 6.35

NMRスペクトル(CDC<sub>l</sub><sub>2</sub>, TMS)δ:  
 0.88(3H, t-like), 1.26((30-32)H, s-like), 1.5-1.9((4-2)H, br), 2.00-2.30(2H, br), 2.60-2.85(2H, br), 3.78(3H, s), 4.25-4.45(1H, br), 10.9-11.1(1H, br), 11.5-11.8(1H, br)

## 実施例16

2-メチル-4-イミダゾリンカルボン酸

メチル アセトイミダート塩酸塩1.1g、2, 3-ジアミノプロピオン酸塩1.41gおよびメタノール60mlを混合し、2N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液10mlを加え、室温で20時間かきまぜた。

メチル アセトイミダート塩酸塩1.1gおよび2N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液5mlを追加し、室温で20時間かきまぜた。不溶物をろ過し、減圧下に濃縮した。水に溶解し、アンバーライト1R-120B(H<sup>+</sup>)のカラムに吸着

およびメタノール60mlを混合し、2N-ナトリウムメトキシド/メタノール溶液10mlを加え、室温で20時間かきまぜた。減圧下に濃縮乾燥し、水を加えた。沈澱をろ取り、水洗後メタノール-エーテルから再結晶して無色結晶1.564gを得た。収率70%。

元素分析値: C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>CIN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>・H<sub>2</sub>Oとして、  
 計算値(%): C, 49.50; H, 4.57;

N, 11.54

実測値(%): C, 49.23; H, 3.99;

N, 11.18

NMRスペクトル(CD<sub>3</sub>OD, TMS)δ:  
 3.99-4.41(2H, s), 4.74(1H, dd, J = 9 Hz, 11 Hz), 7.64(2H, d, J = 9 Hz), 7.89(2H, d, J = 9 Hz)

## &lt;発明の効果&gt;

本発明の化合物Iは医薬、農薬あるいは液晶などの合成中間体として有用である。

特許出願人 武田薬品工業株式会社  
 代理人 井理士 青山 保 ほか1名

させた。水洗後1Nアンモニア水で溶出した。溶出液を減圧下に濃縮し、残液を凍結乾燥した。得られた粉末をメタノールに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。アセトメタノールで溶出し、溶出液を減圧下に濃縮乾燥した。メタノール-アセトンから再結晶して無色結晶0.841gを得た。収率66%。

元素分析値: C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として、  
 計算値(%): C, 46.87; H, 6.29;

N, 21.86

実測値(%): C, 46.84; H, 6.44;

N, 21.77

NMRスペクトル(D<sub>2</sub>O, TMS)δ:  
 2.27(3H, s), 3.78-4.40(2H, s), 4.55-4.77(1H, s)

## 実施例17

2-(4-クロロフェニル)-4-イミダゾリンカルボン酸

エチル 4-クロロベンズイミダート塩酸塩  
 2.2g、2, 3-ジアミノプロピオン酸塩80